

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Котовской Юлии Викторовны на диссертационную работу Чернышевой Марии Борисовны «Клиническая характеристика, медико-социальная значимость и профилактика медикаментозно-обусловленной брадикардии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни**

### **Актуальность исследованной проблемы**

Современные клинические рекомендации, основанные на данных доказательной медицины, диктуют необходимость назначения лекарственных препаратов, которые способны вылечить ряд заболеваний или обеспечить контроль их симптомов, улучшить качество и продолжительность жизни пациентов. Вынужденная необходимость назначения нескольких препаратов с доказанной эффективностью имеет и обратную сторону – потенциальное повышение риска развития меж-лекарственных взаимодействий и нежелательных побочных явлений. Это особенно важно у пациентов старшего возраста, которые в силу изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, полиморбидности, полипрагмазии, гериатрических синдромов становятся особенно уязвимыми к нежелательным последствиям лекарственной терапии, даже если ее эффективность и безопасность хорошо документирована.

Медикаментозно-обусловленная брадикардия является одной из наиболее опасных нежелательных лекарственных реакций и представляет разнообразные состояния, вызванные угнетением под действием лекарственного препарата активности проводящей системы сердца – от легкой синусовой брадикардии до атриовентрикулярной блокады 3-ей степени и асистолии с летальным исходом.

Проблема активно исследуется, однако опубликованные работы имеют существенные ограничения в виду отсутствия комплексного подхода к анализу лекарственной терапии и изучения отдельных групп препаратов.

Диссертационная работа Чернышевой М.Б. особенно актуальна для повседневной клинической практики врачей разного уровня (от поликлинического до стационарного звена, включая скоропомощные и третичные центры). Понимание распространенности медикаментозно-обусловленной брадикардии, ее факторов риска и особенностей клинического течения необходимо для подготовки кадров и создания планов профилактики и лечения данного состояния в Российской Федерации.

### **Достоверность и научная новизна**

Достоверность результатов проведенного исследования основывается на существенном количестве проанализированных печатных работ, достаточной статистической мощности исследования и корректности выбранных методов исследования и статистического анализа.

Научная новизна исследования исходит из комплексного анализа медикаментозно-обусловленной брадикардии в современной российской практической здравоохранении. Доказана возможность и существенная частота развития медикаментозно-обусловленной брадикардии не только в случаях превышения разовой или суточной дозы лекарственного препарата с пульсурежающим действием, но и в случаях формального соблюдения режима назначения препарата за счет суммирования / потенцирования однонаправленного действия нескольких препаратов в составе комбинированной терапии, а также возможного изменения фармакокинетики этих препаратов. Автором отдельно обоснована проблема «относительных передозировок» - клинических признаков передозировки лекарственного препарата, в т.ч. жизнеугрожающих, при формальном (согласно инструкции) соблюдении режима дозирования этого препарата без учета комплексного действия многокомпонентной терапии и сопутствующих заболеваний.



Важное научно-теоретическое и научно-практическое значение имеет составление максимально полного и структурированного списка лекарственных препаратов с брадикардитическим действием с включением широкого спектра лекарств, применяемых у мультиморбидных пациентов старшего возраста не по «кардиологическим» показаниям.

Продемонстрирована важность использования для оценки безопасности пульсурежающих кардиологических препаратов у пациентов с нарушенной фильтрационной функцией почек именно той расчетной формулы, которая указана в инструкции к данному препарату.

На основании результатов исследования был разработан комплекс мер по профилактике новых случаев медикаментозно-обусловленной брадикардии, сформулированы рекомендации как практических врачей и профессорско-преподавательского состава кафедр медицинских вузов (Информационно-методическое письмо «О предупреждении медикаментозно обусловленной брадиаритмии в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике» (утверждено МЗ РО №ВХ/11-14451 от 17.12.2019)).

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Основные положения диссертационного исследования Чернышевой М.Б. изложены в опубликованных 23 печатных работах, из которых 4 статьи – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из них 2 статьи – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus. Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620184.

### **Значимость исследования на практике**

Чернышевой М.Б. в ходе диссертационного исследования показан рост частоты случаев госпитализации по поводу медикаментозно-обусловленной брадикардии за несколько лет в Региональном сосудистом центре г. Рязани,

дана комплексная клинико-демографическая характеристика таких случаев; проведен сравнительный анализ случаев абсолютной и относительной передозировки пульсурежающими лекарственными препаратами; показано значение нарушенной фильтрационной функция почек и корректности выбора расчетного метода для ее оценки как факторов безопасности применения пульсурежающих лекарственных препаратов; выявлены особенности медикаментозно-обусловленной брадикардии у пациентов пожилого и старческого возрастов.

Разработаны меры по профилактике медикаментозно-обусловленной брадикардии, которые внедрены в образовательный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в практику работы поликлиники Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», Государственное учреждение здравоохранения «Липецкая городская поликлиника №2», Государственное учреждение здравоохранения «Липецкая городская больница №4 «Липецк-Мед».

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению**

Диссертация Чернышевой М.Б. изложена на 158 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав, посвященных описанию и обсуждению результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и двух приложений.

Список литературы содержит 222 источника, из них – 78 отечественных и 144 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 рисунками, 29 таблицами, двумя клиническими примерами.

Во «Введении» автором подробно раскрыта актуальность исследования, степень разработанности его темы, четко сформулированы цель и задачи



исследования, описаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень достоверности результатов, положения, выносимые на защиту, а также внедрение результатов в практику и апробация работы.

В Главе 1 «Обзор литературы» приводится эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний как предпосылка к высокой частоте применения кардиологических препаратов, в т.ч. в виде комбинированной терапии; раскрыты актуальность и современное понимание проблемы нежелательных лекарственных реакций: частота, причины и механизмы возникновения, их виды, способы оценки связи с приемом лекарственных препаратов, роль полипрагмазии и существующие в настоящее время меры по профилактике нежелательных лекарственных реакций.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит информацию о клинической базе, периоде, общей характеристике исследования, соблюдении этических норм, принципах формирования (критериях включения / исключения) изучаемой когорты пациентов, ее основных характеристиках, критериях отбора пациентов из общей когорты в подгруппы для решения отдельных задач исследования. Описываются используемые методы исследования и статистический анализ.

В дополнение к проведенному сопоставлению групп, сформированных по дихотомическому принципу, было бы интересно дополнить работу мультивариантным статистическим анализом со сравнением нескольких групп пациентов разного возраста (например, до 60 лет, 60-75 лет и старше 75 лет) или с разными стадиями хронической болезни почек. Анализ данных мог бы быть углублен регрессионным анализом с определением детерминант медикаментозной брадиаритмии и смерти при данном состоянии.

Глава 3 начинается с результатов пилотного исследования, охватившего период 18 месяцев, доказавшего актуальность проблемы медикаментозно-обусловленной брадикардии и обосновавшего целесообразность продолжения

анализа данной проблемы. Приводится комплексная клинико-демографическая характеристика анализируемых случаев медикаментозно-обусловленной брадикардии, подтверждающая тяжесть состояния таких пациентов, неблагоприятный прогноз и преобладание лиц старших возрастных групп. Дается характеристика лекарственной терапии накануне госпитализации, продемонстрировавшая высокую частоту применения нескольких (в том числе четырех и более) лекарственных препаратов с пульсурежающим действием.

Глава 4 посвящена сравнительному анализу случаев медикаментозно-обусловленной брадикардии, вызванных абсолютной и относительной передозировкой пульсурежающих препаратов. Доказано преобладание случаев относительной передозировки (9 : 1) и значение одновременного использования нескольких пульсурежающих препаратов и сниженной фильтрационной функции почек как факторов риска, независимо от вида передозировки. Глава иллюстрирована таблицами и двумя показательными клиническими примерами, демонстрирующими абсолютную (клиническое наблюдение 1) и относительную (клиническое наблюдение 2) передозировку как причину медикаментозно-обусловленной брадикардии.

В Главе 5 проанализировано значение нарушенной фильтрационной функции почек как фактора безопасности применения пульсурежающих кардиологических лекарственных препаратов, а также важность использования для ее оценки расчетного метода, указанного в инструкции к конкретному лекарственному препарату – автором показана клиническая и статистическая значимость различий результатов расчета по формулам СКД-ЕРІ и Кокрофта-Голта у большинства пациентов, госпитализированных с медикаментозно-обусловленной брадикардией.

В Главе 6 описываются этиологические, клинические и прогностические особенности медикаментозно-обусловленной брадикардии у пациентов пожилого и старческого возраста.



Раздел «Заключение» представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации, «Выводы» – основные результаты выполненного исследования в соответствии с поставленными задачами. Практические рекомендации четко сформулированы, базируются на полученных данных и представляют ценность для практического здравоохранения учебного процесса.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний нет. В качестве недочетов можно отметить небольшое количество орфографических и стилистических ошибок, использование при формулировке выводов и практических рекомендаций нестандартных аббревиатур, что затрудняет их восприятие.

В качестве дискуссии представляется целесообразным заслушать пояснения диссертанта по следующему вопросу:

В названии диссертации и главы 3 фигурирует термин «медико-социальная» значимость. Какие конкретно методы исследования использовались для оценки социального компонента и какие результаты исследования Вы трактуете в контексте «социальной значимости»?

### **Заключение**

Диссертация Чернышевой Марии Борисовны на тему «Клиническая характеристика, медико-социальная значимость и профилактика медикаментозно-обусловленной брадикардии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – разработаны меры профилактики медикаментозно-обусловленной брадикардии. Работа имеет существенное научно-практическое значение для терапии.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на

соискание степени кандидата наук, а ее автор, Чернышева Мария Борисовна, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

Заместитель директора по научной работе  
ОСП – Российский геронтологический научно-клинический центр  
ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России,  
129226, г. Москва, ул.1-ая Леонова, д.16,  
тел. +7 (916) 634 67 35,  
E-mail: rgnkc@rgnkc.ru, kotovskaya@bk.ru  
Доктор медицинских наук  
профессор

Котовская Юлия Викторовна

Дата: « 30 » сентября 2022 года

Подпись д.м.н., профессора Котовской Ю.В. заверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
к.м.н., доцент

Демина Ольга Михайловна

Дата: « 30 » сентября 2022 года

